



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/195, 9/00, 9/06, 9/08, 9/70, 47/16, 47/12, 47/30</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO97/28794</p> <p>(43) 国際公開日 1997年8月14日(14.08.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00293</p> <p>(22) 国際出願日 1997年2月6日(06.02.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/44029 1996年2月7日(07.02.96) 特願平8/44030 1996年2月7日(07.02.96) 特願平8/44031 1996年2月7日(07.02.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ツムラ(TSUMURA &amp; CO.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋3丁目4番10号 Tokyo, (JP) 株式会社 大石膏盛堂(OISHI KOSEIDO CO., LTD.)(JP/JP) 〒841 佐賀県鳥栖市本町一丁目933 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 関根隆志(SEKINE, Takashi)(JP/JP) 小倉英治(OGURA, Eiji)(JP/JP) 太田真一(OTA, Shinichi)(JP/JP) 石川和幸(ISHIKAWA, Kazuyuki)(JP/JP) 松本高明(MATSUMOTO, Takaaki)(JP/JP) 〒300-11 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社 ツムラ内 Ibaraki, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 小野信夫(ONO, Nobuo) 〒101 東京都千代田区神田佐久間町3-22 神田SKビル6階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: <b>TRANSPARENT AQUEOUS SOLUTION OF DICLOFENAC SODIUM AND MEDICINAL COMPOSITIONS WITH THE USE OF THE SAME</b></p>		
<p>(54) 発明の名称 ジクロフェナクナトリウムの透明水溶液およびこれを利用する医薬組成物</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>A transparent aqueous solution wherein diclofenac sodium is dissolved in a solvent mixture of a fatty acid dialkylol-amide with water; an anti-inflammatory analgetic composition excellent in percutaneous absorption and prepared by adding to the above transparent aqueous solution a higher unsaturated aliphatic alcohol; and a pressure-sensitive cataplasma prepared by adding to a cataplasma base the above transparent aqueous solution, polybutene and gelatin. The transparent aqueous solution of diclofenac sodium contains, in particular, diclofenac sodium, a fatty acid dialkylolamide and water at a ratio falling within a hexagonal region formed by linking the points A, B, C, D, E and F in the figure.</p>		
<p>a ... water</p> <p>b ... diclofenac sodium</p> <p>c ... fatty acid dialkylolamide</p>		

(57) 要約

ジクロフェナクナトリウムを、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水の混合溶媒に溶解せしめた透明水溶液；この透明水溶液に、高級不飽和脂肪族アルコールを含有せしめたことを特徴とする経皮吸収性に優れた消炎鎮痛組成物；パップ剤基剤に、透明水溶液およびポリブテン及びゼラチンを配合した自己粘着型パップ剤が開示されている。

また、特に、ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水を、図1のA点、B点、C点、D点、E点およびF点を結んで形成される六角形の領域に含んでなるジクロフェナクナトリウムの透明水溶液が開示されている。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	ロンドン
AN	アンдорラ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BA	バルカン半島	GG	ガブリエル	MD	モルドバ	SK	スロバキア
BB	バルバドス	GR	ギリシャ	ME	モンテネグロ	SZ	ス威士ランド
BE	ベルギー	HA	ハンガリー	MK	マケドニア	TD	チュニジア
BF	ブルキナファソ	IE	アイルランド	ML	マリ	TI	トルコ
BG	ブルガリア	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	IN	インド	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
BS	バハマ	IT	イタリア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
BT	ブータン	JP	日本	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
BZ	ベリーズ	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CA	カナダ	KH	カンボジア	NO	ノルウェー	UY	ウルグアイ
CC	ココス諸島	KM	コモロ	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CD	コンゴ民主共和国	KR	韓国	PT	ポルトガル		
CF	中央アフリカ共和国	KG	キルギス				
CG	コンゴ共和国	LA	ラオス				
CH	スイス						
CI	コートジボワール						
CM	カメルーン						
CN	中国						
CO	コロンビア						
CR	コスタリカ						
CU	キューバ						
CY	キプロス						
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

## 明 細 書

ジクロフェナクナトリウムの透明水溶液およびこれを利用する医薬組成物

5

## 技 術 分 野

本発明は、ジクロフェナクナトリウムの透明水溶液およびこれを利用した医薬組成物に関する。より詳しくは、水性の医薬品製剤などを提供するために有用なジクロフェナクナトリウムが安定的に溶解した透明水溶液、当該透明水溶液の  
10 経皮吸収性を、溶解性を損なわないように上げた医薬組成物および当該水溶液を利用した、経皮吸収性と十分な粘着力を有する自己粘着型パップ剤に関する。

## 背 景 技 術

ジクロフェナクナトリウムは、優れた消炎・鎮痛作用を有する非ステロイド系  
15 薬物であり、同種の薬効を有するインドメタシンとともに最も多く使用されている薬物の一つである。このジクロフェナクナトリウムは、現在、経口投与用製剤および坐剤の剤形としてのみ提供・市販されている。しかし、ジクロフェナクナトリウムやインドメタシンなどの非ステロイド性消炎・鎮痛剤は、経口投与を行った場合、その投与量によっては胃腸障害などの副作用を生じることが知られて  
20 おり、特に、投与しようとする炎症部位が関節や関節の周囲などのような局所の場合であっても、経口投与製剤や坐剤の投与ではその患部で有効な薬物濃度を得るためには、炎症部位以外の部位の薬物濃度も上昇させなければならず、過剰な量の非ステロイド性消炎・鎮痛剤が投与されるため、前述のような副作用が懸念されていた。

25 そこで、非ステロイド性の消炎鎮痛剤の局所投与型の製剤の研究・開発が行われており、インドメタシンやケトプロフェンなどの比較的脂溶性の高い薬物に関しては、外用液剤、軟膏剤、貼付剤等の局所経皮吸収型の製剤がすでに提供され、市販されている。しかし、ジクロフェナクナトリウムは、基剤に安定に溶解させることが困難であるため、未だ実用に足る経皮吸収型製剤は提供されていない。

のが実情であった。

即ち、このジクロフェナクナトリウムは、それ自体は水へ約1.5重量%（以下、単に「%」で示す）程度溶解するものの、これを外用の医薬品製剤とするため、種々の基剤成分を加えると非常に結晶が析出しやすくなり、実際に製剤とする溶液は得られていないのが現状であった。

現在、ジクロフェナクナトリウムを溶液中に溶解させる方法として、エタノールやイソプロパノールなどの低級アルコールを用いて溶解し、製剤化する技術が知られている。しかし、低級アルコールは揮散性が高く、剤形に制限があり、かつ皮膚刺激の原因となりやすい欠点を有しており、医薬品の製造のためには適切とはいえなかった。

そこで、低級アルコールによらずに、更に製剤化のための基剤成分を加えてもジクロフェナクナトリウムが安定に水に溶解保持できる技術の開発が望まれていた。

#### 15 発 明 の 開 示

本発明者らは、まず、基剤成分の共存下でジクロフェナクナトリウムを水に安定的に溶解保持することは困難であると考え、油状成分へジクロフェナクナトリウムを溶解して製剤化を試みた。実際、インドメタシンやケトプロフェン等は水に溶けないためハッカ油などの油状成分に溶解されて製剤とされている。

しかしながら、この試みで、ジクロフェナクナトリウムはイオン性の薬物であるため、油状成分への溶解度も低いことが判明した。

そこで、なおもジクロフェナクナトリウムの溶媒について検索を行っていたところ、偶然にも、油状成分としては、ジクロフェナクナトリウムを溶解しないヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドは、これを水との混合液とすればジクロフェナクナトリウムを高濃度かつ安定に溶解することができ、しかも得られたジクロフェナクナトリウム水溶液は、無色透明で、均一な水溶液となることを見いだした。更に、この水溶液に高級不飽和脂肪族アルコールを加えることにより、経皮吸収性が向上すること及びこの水溶液に外用剤の基剤成分として一般的なポリアクリル酸ナトリウムやソルビトールを添加した場合も、ジクロフェナクナトリウムは

析出せず、無色透明で均一なゲル状の水溶液の状態を保つことを見出した。

本発明は、これらの知見により完成したものであり、その第一の目的は、ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水よりなるジクロフェナクの透明水溶液を提供することである。

- 5      また、本発明の他の目的は、上記透明水溶液に更に高級不飽和脂肪族アルコールを含有せしめた、経皮吸収性に優れた消炎鎮痛組成物を提供することである。

更に、本発明の別の目的は、パップ基材に上記透明水溶液を配合し、更にポリブテンおよびゼラチンを添加した自己粘着型パップ剤を提供するものである。

10      図面の簡単な説明

- 図1は、ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミド（ヤシ油脂肪酸ジェタノールアミド）および水の系において、透明な水溶液が得られる範囲を示す図面であり、図中、それぞれの点は、A（0，0，100）、B（1.8，0，98.2）、C（8，8，84）、D（10，20，70）、E（10，40，50）およびF（0，20，80）の各点を示す【カッコ内の数字は、順にジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミド（同前）および水の配合量（%）を示す】。
- 15

発明を実施するための最良の形態

- 20      本願の第一の態様の発明（以下、「第一発明」という）は、ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水よりなるジクロフェナクナトリウムの透明水溶液である。この透明水溶液を調製するには、脂肪酸ジアルキロールアミドと水の混合溶液中に、ジクロフェナクナトリウムを添加すれば良い。

- 脂肪酸ジアルキロールアミドは、脂肪酸とジアルキロールアミンを縮合させて得られる化合物であり、その脂肪酸部分としては、ヤシ油脂肪酸、パーム核油脂肪酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、オレイン酸、リノール酸、イソステアリン酸、カプリン酸及びカプ릴酸等が挙げられ、縮合させるジアルキロールアミンとしては、ジェタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等のジ低級アルカノールアミンが挙げられる。これらの脂肪酸ジアル
- 25

キロールアミドは、単独または組み合わせて使用することができる。

本態様の透明水溶液に用いるのに好ましい脂肪酸ジアルキロールアミドとしては、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、パーム核油脂肪酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、オレイン酸  
5 ジエタノールアミド、リノール酸ジエタノールアミド及びイソステアリン酸ジエタノールアミド等が挙げられ、特に好ましいものとしては、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドが挙げられる。

本発明において、完全に透明なジクロフェナクナトリウムの水溶液が得られるのは、ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水のみの  
10 系であれば、これらが特定の配合量範囲にある場合である。

すなわち、後記実施例から理解されるように、それらの配合量が、三相成分系図において、A (0, 0, 100)、B (1.8, 0, 98.2)、C (8, 8, 84)、  
D (10, 20, 70)、E (10, 40, 50) および F (0, 20, 80) の各点を結んで形成される六角形の領域にある場合である（カッコ内の数字は、順にジ  
15 クロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水の配合量 (%) を示す)。

なお、ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水の系に対し、更に溶解補助剤を加えることにより、透明なジクロフェナクナトリウム水溶液を得られる範囲を拡張することができる。

20 このために用いることのできる溶解補助剤としては、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール；プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール；プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリ  
25 オキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プルロニック等の非イオン性界面活性剤などが挙げられる。

これらの溶解補助剤は、ジクロフェナクナトリウムの医薬としての使用を妨げない範囲において、任意の量で用いることができる。

以上の様にして得られるジクロフェナクナトリウムの透明水溶液は、種々のジ

クロフェナクナトリウムを含有する医薬、例えば外用剤を調製するために利用することができる。このジクロフェナクナトリウム透明水溶液は、単にその外観の透明なばかりでなく、ジクロフェナクナトリウムを溶解しているため、皮膚からの吸収も優れたものである。

- 5      なお、ジクロフェナクナトリウムが完全に溶解し切らない状態の水溶液であっても、ジクロフェナクナトリウムの皮膚からの吸収に従い、残存のジクロフェナクナトリウムが脂肪酸ジアルキロールアミド水系に溶解するので、外観の点ではともかく、皮膚吸収性の面では優れた効果が得られる。

- 10      上記のジクロフェナクナトリウム透明溶液を利用して得られる医薬の例としては、ローション剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、ゲル軟膏剤、ゲルクリーム剤、クリーム剤、ペースト剤、パップ剤等の外用剤の他、経口液剤、坐剤等が挙げられる。

この場合、特に本発明の効果を損なわないかぎりにおいて、通常利用される上記製剤のための担体や添加剤を利用することができる。

- 15      上記製剤のうち、特にローション剤、ゲル軟膏剤、ゲルクリーム剤等の剤形を選択すれば、これら製剤に透明感を付与することができ、より商品価値を上げることが可能となるので好ましい。

- 20      以上の第一発明において提供される透明水溶液は、ジクロフェナクナトリウムの溶解性において、問題のないものであるが、医薬組成物として有利に利用するためには、更にその経皮吸収性を上げ、実用性の優れた組成物とすることが要求される。

そこで、本発明者らは、更に透明水溶液に配合することによりその経皮吸収性を上げ、しかも溶解性を損なわないような化合物を探索した結果、高級不飽和脂肪酸アルコールがこれらの条件を満足するものであることを見出した。

- 25      本願の第二の態様の発明（以下、「第二発明」という）は、このような経緯により完成されたもので、ジクロフェナクナトリウム、水および脂肪酸ジアルキロールアミドを含有するジクロフェナクナトリウム透明水溶液に、高級不飽和脂肪酸アルコールを含有せしめたことを特徴とする経皮吸収性に優れた消炎鎮痛組成物である。

第二発明において使用される高級不飽和脂肪酸アルコールとしては、オレイル

アルコール、エライジルアルコール、リノレイルアルコール、リノレリルアルコール等の炭素数 12～24 で、二重結合を 1 つ以上持つ高級不飽和脂肪族アルコールが挙げられる。また、その配合量は、基剤全体に対して 0.1～5 % が適当である。高級不飽和脂肪族アルコールの添加量が多いと、他の成分との相溶性  
5 が悪くなり、分離が起きやすくなったり、また皮膚刺激が生じる。逆に少ないと、十分な経皮吸収促進効果が得られない。

一方、第二発明の経皮吸収組成物の調製に使用される透明水溶液は、前記のとおりジクロフェナクナトリウム、水および脂肪酸ジアルキロールアミドよりなるものである。

10 このうち、脂肪酸ジアルキロールアミドは、既述したものをを用いることができるが、本態様において好ましい脂肪酸ジアルキロールアミドとしては、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、パーム核油脂肪酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、オレイン酸ジエタノールアミド、リノール酸ジエタノールアミド及びイソステアリン酸ジエタノールアミ  
15 ドが挙げられる。このうち、特に好ましいものとしては、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミドが挙げられる。

第二発明の経皮吸収組成物中の上記各成分の好ましい配合量は、それぞれジクロフェナクナトリウムが 0.1～5.0 % 程度、水が 10～96 % 程度、脂肪酸ジ  
20 アルキロールアミドが 0.01～10 % 程度である。

第二発明の経皮吸収組成物は、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、乳剤、パップ剤膏体、貼付剤等の種々の形態とすることができ、これに応じた適当な任意成分を加えることができる。

25 配合しうる任意成分としては、エタノール、セチルアルコール、ステアリルアルコール等のアルコール類；プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、グリセリン等の多価アルコール；パルミチン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、オクチルドデカノール、中鎖脂肪酸トリグリセライド、セバシン酸ジエチル、オリーブ油、ヤシ油、ラノリン、スクワラン、鯨ろう等の油剤；カオリン、軽質無水ケイ酸、含水二酸



化ケイ素、無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネート、タルク、酸化チタン等の無機質充填剤；酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、塩酸、リン酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、水酸化ナトリウム、アンモニア、尿素、エチレンジアミン、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等のpH調節剤等を挙げることができる。

更に、溶解性や皮膚吸収性を損なわない範囲で、通常用いられる他の成分、たとえば、ゲル化剤等の高分子化合物、粘着性付与成分、防腐剤、酸化防止剤、香料、着色料、界面活性剤等を適宜添加することができる。

10 第二発明の経皮吸収組成物をパップ剤膏体として利用する場合は、これを更に例えば、ポリオレフィン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリアミドなどのフィルム又はシート、不織布、綿布又はこれらの積層フィルムやシートなど支持体に塗布し、さらに膏体表面に剥離紙等を付すことによりパップ剤が得られる。

15 斯くして得られる本発明のパップ剤は、有効成分であるジクロフェナクナトリウムが膏体中に溶解しており、皮膚よりの吸収が良いものであり、適宜患部に貼付することにより簡単に消炎鎮痛効果が得られる。

第一発明あるいは第二発明に基づいて構成されたパップ剤で、一応、経皮吸収性が優れ、薬効面で優れたものが得られるが、このものは使用性の面で満足が行くものとは言い難かった。

すなわち、第一発明の透明水溶液でジクロフェナクナトリウムの結晶化は防げるものの、ジクロフェナクナトリウムは、一般に使用される粘着性基剤の粘着能を阻害し、パップ剤基剤の初期タック、持続的な粘着性を不十分なものとするため、使用面では未だ実用的に満足のゆくパップ剤が得られたとはいい難かった。

25 本願の第三の態様の発明（以下、「第三発明」という）は、このような課題を解決するためになされたものであり、ジクロフェナクナトリウム、水および脂肪酸ジアルキロールアミドを配合したパップ基剤に、更にポリブテンとゼラチンを配合した自己粘着型パップ剤である。

第三発明を実施するには、必ずポリブテンとゼラチンの両者を基剤中に配合す

ることが必要であり、いずれか一方の場合は、十分な粘着性が得られない。パ  
ップ剤基剤に対するこれらの配合量は、ポリブテンが0.5～5%であり、また、  
ゼラチンが、0.5%～5%である。ポリブテン、ゼラチンはともに0.5%以  
下の配合量では十分な粘着性が得られず、また、5%以上ではパップ基剤である  
5 膏体が硬くなりすぎて混合、展延が困難になり、またジクロフェナクナトリウム  
の吸収性も低下する。

なお、上記のポリブテンは、イソブチレンを主体とし、一部n-ブテンが反応  
した液状ポリマーであり、その分子量が400～6000程度のものが好ましく  
利用できる。また、ゼラチンについても、一般に使用されているものを利用する  
10 ことができ、例えば、分子量が20,000～1,000,000（平均150,0  
00～200,000）程度、ゼリー強度が80～350ブルーム程度のものが  
利用できる。

一方、第三発明の実施のために使用される基剤は、通常のパップ剤基剤にジク  
ロフェナクナトリウム、水および脂肪酸ジアルキロールアミドを配合したもので  
15 ある。このパップ剤基剤中のこれら成分の好ましい配合量は、それぞれジク  
ロフェナクナトリウムが0.1～5.0%程度、水が10～70%程度、脂肪酸ジ  
アルキロールアミドが0.01～10%程度である。

このパップ基剤に配合される脂肪酸ジアルキロールアミドは、既述したものを  
用いることができるが、本態様において好ましい脂肪酸ジアルキロールアミドと  
20 しては、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、パーム核油脂肪酸ジエタノールアミ  
ド、ステアリン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、オレイ  
ン酸ジエタノールアミド、リノール酸ジエタノールアミド及びイソステアリン酸  
ジエタノールアミドが挙げられる。このうち、特に好ましいものとしては、ヤ  
シ油脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸  
25 ジエタノールアミドが挙げられる。

上記パップ剤基剤には、上記した各成分の他に、公知の吸収促進剤、無機質充  
填剤等、pH調節剤、多価アルコール、水溶性高分子、基剤添加物、安定化剤、  
乳化剤、防腐剤、溶解補助剤等を含めることができる。

これら添加剤の例としては、例えば次のものが挙げられる。

## 吸収促進剤：

ラウリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、カプリン酸プロピレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、スクワラン等。

## 無機充填剤：

カオリン、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルミニウムグリシネート、タルク、酸化チタン、水酸化マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ベントナイト、炭酸カルシウム、酸化亜鉛等。

## pH調節剤：

酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、塩酸、リン酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、水酸化ナトリウム、アンモニア、尿素、エチレンジアミン、ジイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等。

## 多価アルコール：

プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、グリセリン、マンニトール等。

## 水溶性高分子：

カルボキシメチルセルロース又はその塩類、ポリアクリル酸またはその塩類、カルボキシビニルポリマー又はその塩類、アルギン酸又はその塩類、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キトサン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、N-ビニルアセトアミドポリマー、ポリビニルメタクリレート、ポリエチレングリコール、プルロニック、ゼラチン、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、可溶性デンプン、プルラン、アクリル酸メチル・アクリル酸-2-エチルヘキシル共重合体等。

## 安定化剤：

エデト酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、オキシベンゾン、アスコルビン酸、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、亜硫酸水素ナトリウム等。

界面活性剤：

- 5 レシチン、レシチン誘導体、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プルロニック等。

防 腐 剤：

- 10 メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン等のパラベン類、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール等。

溶 解 補 助 剤：

エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール等。

- 15 本発明の自己粘着型パップ剤は、前記したパップ剤基剤にポリブテンおよびゼラチンを加え、十分に混合した後、これを支持体に塗布し、さらに膏体表面に剥離紙等を付すことにより調製される。

- 20 パップ剤の支持体は特に限定されるものではなく、例えば、ポリオレフィン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリアミドなどのフィルム又はシート、不織布、綿布又はこれらの積層フィルムやシートなどが挙げられる。

第三発明の実施により得られる自己粘着型パップ剤は、有効成分であるジクロフェナクが膏体中に溶解しており、皮膚よりの吸収が良いものであり、適宜患部に貼付すれば良い。

25

実 施 例

次に実施例および製剤例を挙げ、更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に何ら制約されるものではない。

実 施 例 1 - 1

## 溶解性試験 (1) :

下記表 1 に示すように、ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸アルキロールアミ  
ド (ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド) および水の成分量を代えた組成物を調製  
し、それらを 25℃ で 24 時間保存した後の溶液の状態を目視で調べた。この  
5 結果を表 1 および図 1 に示す。

10

15

20

25

表 1

組 成 番 号	配 合 成 分			溶 解 * 状 態	
	ジクロフェナ クナトリウム	脂肪酸アルキ ロールアミド	水		
5	1	1.5	1.0	98.5	A
	2	1.5	2.0	97.5	A
	3	1.5	4.0	94.5	A
	4	2.0	1.0	97.0	A
	5	3.0	2.0	95.0	A
	6	3.0	10.0	87.0	A
	7	5.0	1.0	94.0	B
	8	5.0	2.0	93.0	B
	9	5.0	4.0	91.0	B
	10	5.0	5.0	90.0	A
15	11	5.0	10.0	85.0	A
	12	5.0	20.0	75.0	A
	13	5.0	30.0	65.0	C
	14	10.0	10.0	80.0	C
	15	10.0	20.0	70.0	A
	16	10.0	40.0	50.0	A
	17	10.0	50.0	40.0	C
	18	20.0	10.0	70.0	C
	19	20.0	30.0	50.0	C
	20	20.0	50.0	30.0	C
20	21	30.0	10.0	60.0	C
	22	30.0	50.0	20.0	C

\* 溶解状態は、次の基準で評価した。

- 25      A : 完全溶解する。
- B : 調製時は溶解するが、放置後一部結晶が析出する。
- C : 溶解しきれない。

## 実施例 1-2

## 溶解性試験 (2):

下記表 2 および表 3 にそれぞれ示す本発明組成物および比較組成物を調製し、それらを 25℃ で 24 時間保存した後の溶液の状態を目視で調べた。この結果を表 4 に示す。

表 2

配合成分	本 発 明 組 成 物							対 照 組 成 物
	1	2	3	4	5	6	7	
ジクロフェナク ナトリウム	5	5	5	5	5	5	5	5
ヤシ油脂肪酸ジ エタノールアミド	2	2	2	2	2	2	2	2
精製水	88	88	88	88	88	88	88	93
ポリエチレン グリコール	5	—	—	—	—	—	—	—
1,3-ブチレン グリコール	—	5	—	—	—	—	—	—
エタノール	—	—	5	—	—	—	—	—
イソプロパノール	—	—	—	5	—	—	—	—
POE 硬化ヒマシ 油 <sup>1)</sup>	—	—	—	—	5	—	—	—
POE ラウリル エーテル <sup>2)</sup>	—	—	—	—	—	5	—	—
ブルロニック F68 <sup>3)</sup>	—	—	—	—	—	—	5	—

(注) 数字は配合量 (%) を示す。

1) HCO-60 (日光ケミカルズ社製)

2) BL-9EX (日光ケミカルズ社製)

3) 旭電化社製

表 3

5	配 合 成 分	比 較 組 成 物						
		1	2	3	4	5	6	7
	ジクロフェナク ナトリウム ヤシ油脂肪酸ジ	5	5	5	5	5	5	5
10	エタノール アミド	—	—	—	—	—	—	—
	精 製 水	90	90	90	90	90	90	90
	ポリエチレン グリコール	5	—	—	—	—	—	—
15	1,3-ブチレン グリコール	—	5	—	—	—	—	—
	エタノール	—	—	5	—	—	—	—
	イソプロパノール	—	—	—	5	—	—	—
	POE硬化ヒマシ 油 <sup>*)</sup>	—	—	—	—	5	—	—
20	POEラウリル エーテル <sup>*)</sup>	—	—	—	—	—	5	—
	ブルロニック F 6 8 <sup>*)</sup>	—	—	—	—	—	—	5
25								

(注) 数字は配合量 (%) を示す。

1)、2)、3) 表 2 と同じ。



( 結 果 )

表 4

5	組 成 物	溶解状態*	組 成 物	溶解状態*
	本発明組成物 1	A	比較組成物 1	C
	本発明組成物 2	A	比較組成物 2	C
	本発明組成物 3	A	比較組成物 3	C
	本発明組成物 4	A	比較組成物 4	C
10	本発明組成物 5	A	比較組成物 5	C
	本発明組成物 6	A	比較組成物 6	C
	本発明組成物 7	A	比較組成物 7	C
	対 照 組 成 物	B		

15      \* 溶解状態は、実施例 1-1 の表 1 と同様に評価した。

## 実 施 例 1-3

ローション剤：

下記組成および製法により透明な水性ローション剤を得た。

20      ( 処 方 )

## 配合量 (%)

	ジクロフェナクナトリウム	2
	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2
	精 製 水	73
25	オレイルアルコール	1
	D-ソルビトール	20
	ヒドロキシプロピルセルロース	2

( 製 法 )

ジクロフェナクナトリウム、ヤシ脂肪酸ジエタノールアミドを精製水に加えて

混合し、ジクロフェナクナトリウムが溶解した透明な水溶液を得た。これに、オレイルアルコール、D-ソルビトールおよびヒドロキシプロピルセルロースを加えて溶解した。得られた水性ローション剤は透明なものであった。

#### 5 実施例 I-4

ゲル剤：

下記組成および製法により透明なゲル剤を得た。

(組成)

		配合量 (%)
10	ジクロフェナクナトリウム	2
	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2
	精製水	60
	オレイルアルコール	1
	D-ソルビトール	20
15	ポリアクリル酸ナトリウム	5
	プロピレングリコール	10

(製法)

ジクロフェナクナトリウム、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドを精製水に加えて混合し、ジクロフェナクナトリウムが溶解した透明な水溶液を得た。これに、  
 20 オレイルアルコール、D-ソルビトールを加えて溶解し、更に、別にプロピレングリコール中にポリアクリル酸ナトリウムを均一に懸濁した溶液を加え、攪拌混合してゲル剤を得た。このゲル剤はジクロフェナクナトリウムが溶解しており、透明なものであった。

#### 25 実施例 I-5

パップ剤：

下記組成及び製法でパップ剤を調製した。

(組成)

配合量 (%)

	A	ジクロフェナクナトリウム	2.0
		ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2.0
		精製水	33.65
5	B	ゼラチン	3.0
		精製水	12.0
	C	D-ソルビトール	30.0
		軽質無水ケイ酸	2.0
	D	オレイルアルコール	1.0
10		プロピレングリコール	7.0
		ポリアクリル酸ナトリウム	5.0
		カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0
		ポリブテン	1.0
		酒石酸	0.15
		水酸化アルミニウム	0.2

## 15 (製法)

Aを混合し、ジクロフェナクナトリウムの透明水溶液を得た。次に、別の容器にBを加熱してゼラチン溶液を得た。A、B、Cを混合し、攪拌しつつDの混合液を加え均一なゲルを得た。このゲルを不織布上に展延し、パップ剤を得た。

## 20 実施例 II-1

## 皮膚透過性試験(1):

下記表5に示す組成の試験組成物(軟膏剤)を調製した。

ウイスター系雄性ラット(7週齢)の腹部を剃毛した後、直径2.7cmの大きさの皮膚を摘出し、この摘出した皮膚をフランチセルに装着し、ドナー側に上記の各製剤を2g入れた。レシーバー側にはリン酸緩衝液(pH7.2)を満たし、レシーバー側より一定時間毎に薬液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフにより透過したジクロフェナクナトリウム量を定量した。得られたデータより累積透過量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )と透過速度( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )を算出した。この結果を下の表6に示す。

( 試験組成物 )

表 5

5	配 合 成 分	発 明 品 8	発 明 品 9	比 較 品 8
10	ジクロフェナクナトリウム	2	2	2
	ヤシ油脂脂肪酸ジエタノールアミド	2	2	2
	精 製 水	70	60	71
	D-ソルビトール	20	20	20
	ポリアクリル酸ナトリウム	5	5	5
	オレイルアルコール	1	1	—
	プロピレングリコール	—	10	—

(単位は重量%)

( 結 果 )

表 6

15		試 験 組 成 物		
		発 明 品 8	発 明 品 9	比 較 品 8
	累 積 透 過 量 ( $\mu \text{ g } / \text{ c m } ^ { 2 } \text{ )}$			
20	開 始 時	0	0	0
	2 時 間 後	4.3 2	1.3 3	1.2 2
	4 時 間 後	3 5.6 4	2 7.0 7	1 5.1 7
	6 時 間 後	1 0 2.3	7 6.6 1	3 8.3 1
	8 時 間 後	1 7 5.7	1 5 4.7	7 4.1 6
	1 0 時 間 後	2 5 3.4	2 5 4.1	1 1 9.1
25	透 過 速 度 ( $\mu \text{ g } / \text{ c m } ^ { 2 } / \text{ h r } \text{ )}$			
		3 6.4	3 8.0	1 7.4

## 実施例 II - 2

## 皮膚透過性試験 (2) :

下記表 7 に示す処方組成物 (軟膏剤) を調製し、実施例 II - 1 と同様にして  
ジクロフェナクナトリウムの皮膚透過性を調べた。この結果を表 8 に示す。

5

10

15

20

25

( 試験組成物 )

表 7

配 合 成 分	発明品 1 0	比 較 品						
		9	1 0	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5
ジクロフェナクナトリウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
精 製 水	59.9	60.9	59.9	59.9	59.9	59.9	59.9	59.9
D-ソルビトール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
ポリアクリル酸ナトリウム	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
酒 石 酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
1,3-ブチレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
オレイルアルコール	1.0	—	—	—	—	—	—	—
ミスチン酸イソプロピル	—	—	1.0	—	—	—	—	—
アジピン酸ジイソプロピル	—	—	—	1.0	—	—	—	—
スクワラン	—	—	—	—	1.0	—	—	—
オクチルドデカノール	—	—	—	—	—	1.0	—	—
中鎖脂肪酸トリグリセリド	—	—	—	—	—	—	1.0	—
セバシン酸ジエチル	—	—	—	—	—	—	—	1.0

( 結 果 )

表 8

5 試 験 組 成 物	経 過 時 間 ( h r )						
	0	2	4	5.5	7	8.5	10
発明品 10	0	4.8	25.8	52.8	92.0	155.9	222.0
比較品 9	0	0	0	2.0	5.3	12.6	17.3
比較品 10	0	0	6.8	14.0	25.2	50.5	78.5
比較品 11	0	0	5.7	12.5	20.4	28.9	43.6
10 比較品 12	0	0	4.3	9.6	14.7	21.5	35.8
比較品 13	0	0	5.7	11.3	20.5	33.8	54.6
比較品 14	0	0	2.3	6.0	11.3	20.1	28.9
比較品 15	0	0	4.3	11.0	17.1	29.0	41.9

(表中の数字は、累積透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) を示す)

15

実 施 例 II-3

軟 膏 剤 :

下記組成により、常法に従ってジクロフェナクナトリウム含有軟膏剤を調製した。

20 組 成 :

( 成 分 )

配合量 (%)

ジクロフェナクナトリウム

5

ラウリン酸ジエタノールアミド

4

精 製 水

61.84

25 オレイルアルコール

1

ポリソルベート60

3

セタノール

4

ステアシルアルコール

5

中鎖脂肪酸トリグリセリド

6

D-ソルビトール	10
ブチルヒドロキシアニソール	0.01
メチルパラベン	0.1
プロピルパラベン	0.05

5

## 実施例 II-4

ローション剤：

下記組成により、常法に従ってジクロフェナクナトリウム含有ローション剤を調製した。

10 組成：

(成分) 配合量 (%)

ジクロフェナクナトリウム 5

ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド 10

精製水 80

15 オレイルアルコール 5

## 実施例 II-5

ローション剤：

下記組成により、常法に従ってジクロフェナクナトリウム含有ローション剤を調製した。

20 組成：

(成分) 配合量 (%)

ジクロフェナクナトリウム 7

ラウリン酸ジエタノールアミド 5

25 ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド 5

精製水 75.8

オレイルアルコール 3

ヒドロキシプロピルセルロース 0.5

ブルロニック F-68 1



プロピレングリコール	2
オキシベンゾン	0.5
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05

5

## 実施例 II-6

ローション剤：

下記組成により、常法に従ってジクロフェナクナトリウム含有ローション剤を調製した。

## 10 組成：

(成分)	配合量 (%)
ジクロフェナクナトリウム	0.5
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2
精製水	95.3
15 オレイルアルコール	1
ポリビニルアルコール	0.5
ポリソルベート60	0.5
メチルパラベン	0.15
20 プロピルパラベン	0.05

## 実施例 II-7

軟膏剤：

下記組成により、常法に従ってジクロフェナクナトリウム含有軟膏剤を調製した。

## 25 組成：

(成分)	配合量 (%)
ジクロフェナクナトリウム	3
ラウリン酸ジエタノールアミド	4
精製水	52.3

	オレイルアルコール	1
	グリセリン	5
	イソプロピルアルコール	30
	ヒドロキシエチルセルロース	2
5	メチルセルロース	2
	オキシベンゾン	0.5
	メチルパラベン	0.15
	プロピルパラベン	0.05

## 10 実施例 II-8

パップ剤：

下記組成により、常法に従ってジクロフェナクナトリウム含有パップ剤を調製した。

組 成：

15	( 成 分 )	配合量 (%)
	ジクロフェナクナトリウム	2
	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	2
	精 製 水	46.35
	オレイルアルコール	1
20	1,3-ブチレングリコール	10
	D-ソルビトール液 (70%)	30
	ポリアクリル酸ナトリウム	4
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	1
	ポリブテン	1
25	軽質無水ケイ酸	2
	酒 石 酸	0.15
	アルミニウムグリシネート	0.5

## 実施例 II-9

## パ ッ プ 剤 :

下記組成により、常法に従ってジクロフェナクナトリウム含有パップ剤を調製した。

## 組 成 :

5	( 成 分 )	配合量 (%)
	ジクロフェナクナトリウム	1
	ラウリル酸ジェタノールアミド	4
	精 製 水	5 4 . 7 5
	オレイルアルコール	1
10	プロピレングリコール	7
	1,3-ブチレングリコール	3
	D-ソルビトール	2 0
	ポリアクリル酸ナトリウム	5
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1
15	ゼ ラ チ ン	1
	軽質無水ケイ酸	2
	酒 石 酸	0 . 1 5
	水酸化アルミニウム	0 . 1

## 20 実 施 例 III-1

## パップ剤の製造:

下記に示す組成で、それぞれ発明品および比較品のパップ剤を調製した。組成中、表 9 は発明品を、表 1 0 は比較品をそれぞれ示す。

## ( 発 明 品 1 1 )

25 ビーカーに、表 9 に示す配合比に従った量のジクロフェナクナトリウム、ヤシ油脂肪酸ジェタノールアミド及び精製水を入れ混合し、ジクロフェナクナトリウム溶解液を得た (A 液)。

別のビーカーに表 9 の配合比に従った量のゼラチンを温水又は熱水に溶解させ、セラチン溶解液を得た (B 液)。

別のビーカーに、表 9 の配合比に従った量のポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、酒石酸、水酸化アルミニウムゲルとポリブテン、オレイルアルコールをプロピレングリコールに分散させ混合液を得た（C 液）。

- 5 前記 A 液、B 液および D - ソルビトール液および軽質無水ケイ酸をへらで攪拌しながら混合し、更に、C 液を序々に加えて均一な膏体 1 k g を得た。

得られた膏体を不織布上に展延し、プラスチックフィルムで覆ってパップ剤を得た。

（ 発明品 1 2 ）

- 10 発明品 1 1 の製造において、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミドの代わりにラウリン酸ジエタノールアミドを使用した以外は同様の操作で調製した。

（ 発明品 1 3 ～ 1 5 ）

- 15 発明品 1 1 の製造において、ポリアクリル酸ナトリウムを 3.0 % に減量し、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又は N - ビニルアセトアミドポリマー 1.0 % 使用した以外は、同様の操作で調製した。

（ 比較品 1 6 ）

発明品 1 1 の製造において、ポリブテンを使用せず、その分精製水で調整した以外は、同様の操作で調製した。

（ 比較品 1 7 ）

- 20 発明品 1 1 の製造において、ゼラチンを使用せず、その分精製水で調整した以外は、同様の操作で調製した。

（ 比較品 1 8 ～ 2 6 ）

- 25 発明品 1 1 の製造において、ゼラチンおよびポリブテンの代わりに一般的に粘着性基剤として知られた高分子（表 1 0 中、ニカゾール T S - 6 2 0 ～ カゼインナトリウム）を使用したこと以外は、同様の操作で調製した。

(処 方)

表 9

配 合 成 分	発 明 品				
	1 1	1 2	1 3	1 4	1 5
ジクロフェナクナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
ヤシ油脂脂肪酸ジエタノール アミド	2.0	—	2.0	2.0	2.0
ラウリン酸ジエタノール アミド	—	2.0	—	—	—
プロピレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
オレイルアルコール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
D-ソルビトール(70%)	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
ポリアクリル酸ナトリウム	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
カルボキシメチルセル ロースナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ポリビニルアルコール	—	—	1.0	—	—
ヒドロキシプロピルメチル セルロースナトリウム	—	—	—	1.0	—
N-ビニルアセトアミド ポリマー	—	—	—	—	1.0
軽質無水ケイ酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
酒 石 酸	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
水酸化アルミニウムゲル	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
ポ リ プ テ ン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ゼ ラ チ ン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
精 製 水	残 部	残 部	残 部	残 部	残 部



## 実施例 III-2

## パップ剤の粘着性試験：

実施例 III-1 で得た本発明品 11 ~ 15 および比較品 16 ~ 26 のパップ剤について、それらの初期タックおよび持続的な粘着性を調べることにより、粘着性を評価した。初期タックについては、貼付と貼付時の官能性を調べた。この結果を表 11 に示す。

## (1) 初期タックの評価

## 貼付試験：

10 × 14 cm のパップ剤を腕に貼り、逆さにしてパップ剤が落ちたものを ×、貼れていたものを ○ とした。

## 官能試験：

指をパップ剤の膏体の上に押しつけ、離した時の粘着感を下記基準により評価した。

## [ 評価 ]                      [ 内 容 ]

- |    |   |              |
|----|---|--------------|
| 15 | A | しっかり指についてくる。 |
|    | B | やや弱い粘着感を感じる。 |
|    | C | 簡単に剥がれる。     |

## (2) 持続的粘着性の評価

10 × 14 cm のパップ剤を、人の膝に縦に貼り、8 時間以上貼付していられたものを ○、途中剥がれたものを × とした。

## (3) 結果

表 11

パップ 剤	初期タック 腕貼付試験	初期タック 官能試験	8時間貼付 試験
発明品 11	○	A	○
発明品 12	○	A	○
発明品 13	○	A	○
発明品 14	○	A	○
発明品 15	○	A	○
比較品 16	○	B	○
比較品 17	○	A	×
比較品 18	×	C	×
比較品 19	×	C	×
比較品 20	×	C	×
比較品 21	×	C	×
比較品 22	○	A	×
比較品 23	○	A	×
比較品 24	○	A	×
比較品 25	○	A	×
比較品 26	○	A	×

20

## 実施例 III-3

## パップ剤の薬効試験：

ラットカラゲニン足趾浮腫モデルを用い、本発明のジクロフェナクナトリウムパップ剤（発明品 11）と市販インドメタシン製剤（製品名：カトレップ 住友製薬）の抗炎症作用を比較した。それぞれの製剤の貼付面積は、 $3 \times 3.9 \text{ cm}$ とし、抗炎症作用は、カラゲニン投与後 3 時間目の浮腫抑制率（%）で示した。

25

なお、対照は、パップ剤をまったく貼付しないものを用いた。この結果を下記の表 12 に示す。



表 12

発 明 品 11	比 較 品 (カトレップ)	対 照
39.9	17.3	1.3

上記の結果から明らかなように、本発明の自己粘着型パップ剤は、すでに市販されているインドメタシン製剤（比較品）と比べ、すぐれた抗炎症作用を有していた。

## 実施例 Ⅲ-4

ポリブテンとゼラチンの比を変更した、表13の組成のパップ剤を調製した。得られたパップ剤は、いずれも優れた自己粘着性と経皮吸収性を有していた。

(組 成)

表 1 3

5	配 合 成 分	発 明 品					
		1 6	1 7	1 8	1 9	2 0	2 1
10	ジクロフェナクナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	ヤシ油脂肪酸ジエタノール	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	アミド						
	プロピレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	オレイルアルコール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	D-ソルビトール (70%)	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
	ポリアクリル酸ナトリウム	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	カルボキシメチルセル	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	ロースナトリウム						
	軽質無水ケイ酸	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
15	酒 石 酸	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	水酸化アルミニウムゲル	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	ポ リ ブ テ ン	0.5	2.0	5.0	1.0	1.0	1.0
	ゼ ラ チ ン	3.0	3.0	3.0	0.5	2.0	5.0
	精 製 水	残 部	残 部	残 部	残 部	残 部	残 部

## 20 実 施 例 III-5

吸収促進剤をオレイルアルコールから他の化合物に代えた、表 1 4 のパップ剤を得た。得られたパップ剤は、いずれも優れた自己粘着性と経皮吸収性を有していた。

25

(組 成)

表 1 4

5	配 合 成 分	発 明 品			
		2 2	2 3	2 4	2 5
	ジクロフェナクナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5
	ヤシ油脂肪酸ジエタノール	2.0	2.0	2.0	2.0
	アミド				
	プロピレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0
	アジピン酸ジイソプロピル	1.0	—	—	—
10	ミリスチン酸イソプロピル	—	1.0	—	—
	セバシン酸ジエチル	—	—	1.0	—
	オクチルドデカノール	—	—	—	1.0
	D-ソルビトール (70%)	40.0	40.0	40.0	40.0
	ポリアクリル酸ナトリウム	4.0	4.0	4.0	4.0
	カルボキシメチルセル	1.0	1.0	1.0	1.0
15	ロースナトリウム				
	軽質無水ケイ酸	2.0	2.0	2.0	2.0
	酒 石 酸	0.15	0.15	0.15	0.15
	水酸化アルミニウムゲル	0.20	0.20	0.20	0.20
	ポ リ プ テ ン	1.0	1.0	1.0	1.0
	ゼ ラ チ ン	3.0	3.0	3.0	3.0
20	精 製 水	残 部	残 部	残 部	残 部

## 実 施 例 III-6

パ ッ プ 剤 :

下記組成及び製法でパップ剤を調製した。

25

(組 成)

配 合 量 (%)

A ジクロフェナクナトリウム

2.0

ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド

2.0

	精製水	33.65
B	ゼラチン	3.0
	精製水	12.0
C	D-ソルビトール	30.0
5	軽質無水ケイ酸	2.0
D	オレイルアルコール	1.0
	プロピレングリコール	7.0
	ポリアクリル酸ナトリウム	5.0
	カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0
10	ポリブテン	1.0
	酒石酸	0.15
	水酸化アルミニウム	0.2

## (製法)

- Aを混合し、ジクロフェナクナトリウムの透明水溶液を得た。次に、別の容器  
 15 にBを加熱してゼラチン溶液を得た。A、B、Cを混合し、攪拌しつつDの混合液を加え均一なゲルを得た。このゲルを不織布上に展延し、バップ剤を得た。

## 実施例 III-7

## バップ剤：

- 20 下記組成及び製法でバップ剤を調製した。

## (組成)

		配合量 (%)
A	ジクロフェナクナトリウム	1.5
	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	1.5
25	精製水	34.65
B	ゼラチン	3.0
	精製水	12.0
C	D-ソルビトール	30.0
	軽質無水ケイ酸	2.0

5	D	オレイルアルコール	1.0
		1,3-ブチレングリコール	7.0
		ポリアクリル酸ナトリウム	5.0
		カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0
		ポリブテン	1.0
		酒石酸	0.15
		水酸化アルミニウム	0.2

## (製法)

10 Aを混合し、ジクロフェナクナトリウムの透明水溶液を得た。次に、別の容器にBを加熱してゼラチン溶液を得た。A、B、Cを混合し、搅拌しつつDの混合液を加え均一なゲルを得た。このゲルを不織布上に展延し、パップ剤を得た。

## 実施例 III-8

## パップ剤：

15 下記組成及び製法でパップ剤を調製した。

## (組成)

		配合量 (%)
20	A	ジクロフェナクナトリウム
		ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド
		精製水
		32.15
	B	ゼラチン
		精製水
		3.0
		12.0
	C	D-ソルビトール
		軽質無水ケイ酸
		30.0
25		2.0
	D	オレイルアルコール
		1,3-ブチレングリコール
		ポリアクリル酸ナトリウム
		カルボキシメチルセルロースナトリウム
		ポリブテン
		1.0
		10.0
		5.0
		1.0
		1.0

酒石酸	0.15
水酸化アルミニウム	0.2

(製法)

- 5 Aを混合し、ジクロフェナクナトリウムの透明水溶液を得た。次に、別の容器にBを加熱してゼラチン溶液を得た。A、B、Cを混合し、攪拌しつつDの混合液を加え均一なゲルを得た。このゲルを不織布上に展延し、パップ剤を得た。

産業上の利用可能性

- 10 本願の第一発明であるジクロフェナクナトリウムの透明水溶液は、ジクロフェナクナトリウムを安定に溶解しているだけでなく、その経皮吸収性も溶解しないものに比べ向上させている。

従って、本発明の透明水溶液は、それ自体でも液剤として、外用や内服用剤として利用できるだけでなく、他の公知の医薬用担体と組合せて種々の医薬とすることができる。

- 15 また、特に、その透明な外観を利用して、ローション剤、ゲル軟膏、ゲルクリーム等とすれば、いままでになかったジクロフェナクナトリウムを配合した透明な製剤とすることができるので、薬理効果だけでなく商品的価値も向上させることができるものである。

- 20 また、本願の第二発明である経皮吸収組成物は、ジクロフェナクナトリウムが溶解しており、しかもその経皮吸収性が向上せしめられているので、局所投与型のジクロフェナクナトリウム製剤、例えば軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、乳剤、パップ剤膏体、貼付剤等の種々の形態の剤形として有利に使用できるものである。

- 25 更に、本願の第三発明である自己粘着型パップ剤は、ジクロフェナクナトリウムの吸収が良く、しかも他の固定手段を用いなくても皮膚から剥がれ落ちない程度の粘着力を有するものである。従って、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収製剤として、極めて有利に使用できるものである。

## 請 求 の 範 囲

- 1 ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水よりなるジクロフェナクナトリウムの透明水溶液。
- 2 ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水を、図 1 の A 点、B 点、C 点、D 点、E 点および F 点を結んで形成される六角形の領域に含んでなるジクロフェナクナトリウムの透明水溶液。
- 3 ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水よりなる液状組成物に、更に溶解補助剤を添加してなるジクロフェナクナトリウムの透明水溶液。
- 4 溶解補助剤が、低級アルコール、多価アルコールまたは非イオン性界面活性剤である請求項第 1 項ないし第 3 項の何れかの項記載のジクロフェナクナトリウムの透明水溶液。
- 5 脂肪酸ジアルキロールアミドがヤシ油脂肪酸ジェタノールアミドである請求項第 1 項ないし第 4 項の何れかの項記載のジクロフェナクナトリウムの透明水溶液。
- 6 請求項第 1 項ないし第 5 項記載のいずれかの項記載のジクロフェナクナトリウムの透明水溶液を利用して製造される皮膚外用剤。
- 7 ローション剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、ゲル軟膏剤、クリーム剤、ペースト剤またはパップ剤である請求項第 6 項記載の皮膚外用剤。
- 8 ジクロフェナクナトリウム、脂肪酸ジアルキロールアミドおよび水を、図 1 の A 点、B 点、C 点、D 点および E 点を結んだ六角形の領域に含まれるような配合量とすることを特徴とするジクロフェナクナトリウムの溶解方法。
- 9 ジクロフェナクナトリウム、水および脂肪酸ジアルキロールアミドを含有するジクロフェナクナトリウム溶解組成物に、高級不飽和脂肪族アルコールを含有せしめたことを特徴とする経皮吸収性に優れた消炎鎮痛組成物。
- 10 高級不飽和脂肪族アルコールがオレイルアルコールである請求項第 9 項記載の経皮吸収性に優れた消炎鎮痛組成物。

- 1 1 軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、乳剤、パップ剤および貼付剤よりな  
る群から選ばれたものである請求項第9項または第10項記載の経皮吸収性  
に優れた消炎鎮痛組成物。
- 1 2 パップ剤基剤に、ジクロフェナクナトリウム、水および脂肪酸ジアルキロ  
5 ルアミドを配合したパップ剤において、更にポリブテン及びゼラチンを添  
加したことを特徴とする自己粘着型パップ剤。

10

15

20

25





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00293

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/195, A61K9/00, 9/06, 9/08, 9/70, A61K47/16, A61K47/12, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/195, A61K9/00, 9/06, 9/08, 9/70, A61K47/16, A61K47/12, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 62-228027, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), October 6, 1987 (06. 10. 87), Full descriptions; particularly, claim (Family: none) & Chem. abst., Vol. 108, No. 137897	1 - 12
E, X	WO, 96/04902, A1 (Tsumura & Co.), February 22, 1996 (22. 02. 96), Full descriptions; particularly, claim (Family: none) & Chem. abst., Vol. 124, No. 352720	1 - 12
A	JP, 62-153227, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), July 8, 1987 (08. 07. 87) (Family: none) & Chem. abst., Vol. 108, No. 27969	1 - 12
A	JP, 63-8329, A (CIBA-Geigy AG.), January 14, 1988 (14. 01. 88) & DE, 3720896, A & US, 4999379, A & FR, 2601588, A	1 - 12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 6, 1997 (06. 05. 97)

Date of mailing of the international search report

May 13, 1997 (13. 05. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/00293

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/195, A61K9/00, 9/06, 9/08, 9/70, A61K47/16, A61K47/12, A61K47/30

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/195, A61K9/00, 9/06, 9/08, 9/70, A61K47/16, A61K47/12, A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P. 62-228027, A (積水化学工業株式会社) 6. 10月. 1987 (06. 10. 87) 公報全文、特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし) & Chem. abst., Vol. 108, No. 137897	1-12
E, X	WO, 96/04902, A1 (TSUMURA & CO.) 22. 02. 96、公報全文、 特に、請求の範囲 (ファミリーなし) & Chem. abst., Vol. 124, No. 352720	1-12
A	J P. 62-153227, A (積水化学工業株式会社) 8. 7月. 1987 (08. 07. 1987) (ファミリーなし) & Chem. abst., Vol. 108, No. 27969	1-12
A	J P. 63-8329, A (チバーガイギー アクチエン ゲゼルシャフト) 14. 1月. 1988 (14. 01. 88) & DE, 3720896, A & US, 4999379, A & FR, 2601588, A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 05. 97

国際調査報告の発送日

13.05.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3453